

Aus dem Institut für Humangenetik der Universität Marburg
Direktor: Professor Dr. G. G. Wendt

ÜBER DIE MONOAMINOXYDASE-AKTIVITÄT IN
VERSCHIEDENEN HIRNREGIONEN VON PATIENTEN
MIT PRIMÄR EXTRACEREBRALEN ERKRANKUNGEN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

WOLFGANG FISCHER

aus Tettau

Marburg 1975

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg (Lahn)

Aus dem Institut für Humangenetik der Universität Marburg
Direktor: Professor Dr. G. G. Wendt

ÜBER DIE MONOAMINOXYDASE-AKTIVITÄT IN
VERSCHIEDENEN HIRNREGIONEN VON PATIENTEN
MIT PRIMÄR EXTRACEREBRALEN ERKRANKUNGEN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

WOLFGANG FISCHER

aus Tettau

Marburg 1975

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg (Lahn)

Angenommen von Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg am:
Dekan: Prof.Dr. H. Oepen
Referent: Prof.Dr. H. Oepen
Correferent: Prof.Dr. H. Bernhardt

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

<u>I. EINLEITUNG</u>	Seite	1
<u>II. MATERIAL UND METHODIK</u>		2
A Gehirne		2
a) Allgemeine Angaben		2
b) Präparation		4
c) Hirnregionen		4
B Methodik		4
a) Prinzip der Methodik		4
b) Benötigte Substanzen und Reagentien		5
c) Versuchsdurchführung		5
d) Versuchsauswertung		6
<u>III. ERGEBNISSE</u>		7
A MAO-Aktivitätsbestimmungen in verschiedenen Hirn- regionen bei verschiedenartigen Karzinomleiden		7
I Frauen		7
a) Einzelergebnisse		7
b) Zusammenfassung		15
II Männer		17
a) Einzelergebnisse		17
b) Zusammenfassung		20
III Vergleich der MAO-Aktivität bei Männern und Frauen		22
B MAO-Aktivitätsbestimmungen in verschiedenen Hirn- regionen bei anderen Grunderkrankungen		24
a) Einzelergebnisse		24
b) Zusammenfassung		27
C Durchschnittswerte der MAO-Aktivität in den unter- suchten Hirnregionen aller 13 Fälle		29
<u>IV. DISKUSSION</u>		31
A Beurteilung von Methodik und Material		31
B Beurteilung der Ergebnisse der MAO-Aktivitätsbe- stimmungen bei Patienten mit Karzinomleiden		32

a) Einfluß des Alters	32
b) Einfluß des Geschlechts	33
c) Einfluß der verschiedenen Erkrankungen	35
d) Einfluß der medikamentösen Behandlung	37
e) Einfluß der Lagerungszeit der Leichen	39
C Vergleich der eigenen Befunde mit Ergebnissen anderer Autoren	40

<u>V. ZUSAMMENFASSUNG</u>	42
---------------------------	----

<u>VI. LITERATURVERZEICHNIS</u>	43
---------------------------------	----



I. Einleitung

Pharmakotherapeutische und biochemische Erfahrungen über die Rolle der biogenen Amine bei extrapyramidal-motorischen und psychotischen Erkrankungen haben seit einiger Zeit Aktivitätsbestimmungen der Monoaminoxidase (= MAO) angeregt. Dabei zeigte sich, daß dieses Enzym nicht nur in verschiedenen Körperorganen sondern auch in verschiedenen Hirnregionen unterschiedlich aktiv ist.

Bevor diese Verhältnisse an Gehirnen von Patienten mit primär cerebralen Funktionsstörungen untersucht werden, erschien es zweckmäßig, den Einfluß extracerebraler Krankheitsfaktoren auf die MAO-Aktivität des Zentralnervensystems zu beobachten.

Im Hinblick auf die zum Beispiel bei Huntingtonscher Chorea nachgewiesene katabole Stoffwechsellage und Tendenz zur Kachexie, den Kohlehydrathunger, gesteigerten Durst und die neuerdings festgestellten Veränderungen im Lipidhaushalt vieler solcher Patienten kommt dabei den "zehrenden" Krankheiten und Störungen der Leber, des Pankreas und der Niere besonderes Interesse zu. Gerne haben wir deshalb entsprechende Möglichkeiten genutzt, die sich dank des freundlichen Entgegenkommens von Herrn Professor Dr. Hort und seinen Mitarbeitern im Pathologischen Institut der Universität Marburg boten. Wir hoffen damit später zu erwartende Untersuchungsergebnisse bei heredodegenerativen Erkrankungen des menschlichen Gehirns gegen extracerebrale, krankheitsfremde Einflüsse absichern zu können.

II. Material und Methodik

A Gehirne

a) Allgemeine Angaben

Die Gehirnproben wurden 5 männlichen und 8 weiblichen Leichen entnommen, die verschieden lange im Kühlraum des Pathologischen Institutes bei + 4°C gelagert worden waren.

Tabelle 1: Geschlecht, Alter, Zeitraum zwischen Exitus und Sektion und Sektionsbefund der 13 untersuchten Fälle

	Geschlecht	Alter (in Jahren)	Zeitraum (h) zwischen Exitus und Sektion	Sektionsbefund
Fall 1	weiblich	60	24	Dickdarm-Ca, eitrige Peritonitis, Lebercirrhose, Diabetes mellitus
Fall 2	weiblich	71	23	Genitaltumor, Lungenembolien
Fall 3	weiblich	57	34	metastasierendes Ovarial-Carcinom
Fall 4	weiblich	64	23	Adenocarcinom des Corpus uteri Lungenemphysem
Fall 5	weiblich	76	16	Colon-Ca, Mamma-Ca Diabetes mellitus
Fall 6	weiblich	76	42	Siegelring-Ca in Vagina, Harnblasenboden und Uterus
Fall 7	weiblich	64	29	Harnblasen-Carcinom
Fall 8	männlich	76	29	Magen-Ca, Lungenemphysem
Fall 9	männlich	69	23	Harnblasen-Ca, chronisches Emphysem

Fall 10	männlich	63	23	Hypernephrom, sekundäre Amyloidose
Fall 11	weiblich	72	21	Lungenembolie, Nieren- insuffizienz, Diabetes mellitus
Fall 12	männlich	56	46	Lebercirrhose
Fall 13	männlich	25	62	schwere Verbrennungen 1. - 3. Grades

b) Präparation

Das Kleinhirn wurde zunächst vom Großhirn abgetrennt und durch einen Horizontalschnitt in zwei etwa gleich große Hälften geteilt. Anschließend zerlegten wir das Großhirn durch Frontalschnitte in etwa 1 cm dicke Scheiben, aus denen dann die zu untersuchenden Regionen herauspräpariert wurden.

c) Hirnregionen

Die einzelnen Proben entstammen

Großhirnmark	(GM)
Kleinhirnmark	(KM)
Kleinhirnrinde	(KR)
Kleinhirn-Gesamtprobe	(KMR)
Medulla oblongata	(M)
Pons	(P)
Frontalhirnrinde	(FR)
Parietalhirnrinde	(PR)
Occipitalhirnrinde	(OR)
Temporalhirnrinde	(TR)
Nucleus lentiformis	(NL)
Nucleus caudatus	(NC)
Thalamus	(TH)

Die Proben wurden in Wägeschälchen gelegt und im Kühlschrank bei -14°C eingefroren.

B Methodik

a) Prinzip der Methode

Zur Bestimmung der MAO-Aktivität im Gewebe wurde die von POPOV und Mitarbeitern 1971 angegebene Methode angewendet. Sie beruht auf der photometrischen Messung des stabilen Aldehydsemicarbazonkomplexes. Dieser bildet sich aus dem beständigen Aldehyd, der bei der oxydativen Desaminierung der Amine entsteht, und aus Semicarbazid, das dem Substrat hin-

zugefügt wird. Die Empfindlichkeit und Zuverlässigkeit der Methode wurde 1973 durch Schröder und später noch vielfach in unserem Labor geprüft und bestätigt.

b) Benötigte Substanzen und Reagentien

Für die Durchführung der Enzymbestimmungen wurden folgende Reagentien benötigt:

- 1.) 0,25 Rohrzuckerlösung
- 2.) Natriumphosphatpuffer nach Soerensen (pH 7,8)
- 3.) Semicarbazid gelöst in aqua dest. ($6 \mu\text{Mol/l}$) und dann mit Hilfe einer 10% NaOH-Lösung auf pH 7,8 eingestellt
- 4.) 0,6 n Perchlorsäure

Die Lösungen wurden im Kühlschrank bei $+3^{\circ}\text{C}$ aufbewahrt. Vor Beginn der Versuche wurde der pH-Wert der Lösung nachkontrolliert.

c) Versuchsdurchführung

Die Gehirnproben wurden sofort nach der Sektion gewogen und anschließend im Kühlschrank bei -14°C aufbewahrt. Zu je einem Teil Hirngewebe wurden 3 Teile Rohrzuckerlösung hinzugefügt und in einem Teflon-Glashomogenisator nach Potter-Elvehjem 5 Minuten lang homogenisiert.

Das Homogenat wurde in Reagenzgläser gefüllt und im Kühlschrank bei -14°C eingefroren.

Zu Beginn jeder Versuchsreihe wurden zunächst jeweils 4 Reagenzgläser mit dem Homogenat einer jeden Hirnregion beschickt. Mit Hilfe einer automatischen Pipette wurden jeder Probe 2,8 ml Substratlösung hinzugegeben. Diese setzte sich zusammen aus:

- 1,5 ml Natriumphosphatpuffer
- 0,3 ml aqua bidest.
- 0,5 ml Tyraminlösung
- 0,5 ml Semicarbazidhydrochlorid

In den als Leerwerte dienenden Proben wurden durch sofortige Zugabe von 1,0 ml Perchlorsäure eine Reaktion des Enzyms mit dem Substrat verhindert. Alle Ansätze einschließlich der Leerwerte wurden in einem Wasserbad bei 37°C 20 Minuten lang inkubiert. Daraufhin wurde in allen Meßproben die Reaktion durch Zugabe von 1,0 ml Perchlorsäure gestoppt.

Anschließend wurden sämtliche Proben 10 Minuten lang bei 2000xg zentrifugiert. Mit einem Spektralphotometer wurde dann die Extinktion der Meßproben gegen die jeweiligen Leerwerte bei 235 nm gemessen.

Bei dieser Methode ist die Extinktion bei 235 nm ein Maß für die MAO-Aktivität der jeweiligen Probe.

d) Versuchsauswertung

Bei allen untersuchten Gehirnen wurden für jede Hirnregion mindestens zwei, in einigen Fällen drei Enzymbestimmungen durchgeführt. Die sich daraus ergebenden 6 bzw. 9 Meßwerte wurden in Tabellen eingetragen. von diesen Werten wurden dann jeweils die Mittelwerte bestimmt und die dazugehörigen Standardabweichungen berechnet.

Die Mittelwerte und Standardabweichungen wurden graphisch dargestellt; dabei wurden auf der Abszisse die einzelnen Hirnregionen aufgetragen und auf der Ordinate die Extinktionen bei 235 nm.

III. Ergebnisse

A MAO-Aktivitätsbestimmungen in verschiedenen Hirnregionen bei verschiedenartigen Karzinomleiden

I. Frauen

a) Einzelergebnisse

Fall 1

Todesstunde : 2. August 9.20 h
 Sektion : 3. August 9.00 h
 Geschlecht : weiblich
 Alter : 60 Jahre
 Sektionsbefund : Dickdarmcarcinom, eitrige Peritonitis,
 kleinknotige Lebercirrhose, Diabetes mellitus;
 Todesursache : Herz- und Kreislaufversagen
 Medikamente : 28. - 30.7.: Lanitop, Isoptin, Euphyllin,
 Lasix, Aldactone, Elomel B,
 Laevulose, Valium, Prostigmin,
 Bepanthen,
 31.7.: wie an den Vortagen + Totocillin
 1.8.: wie an den Vortagen + Bykomycin,
 Decortin H
 2.8.: keine Medikamente

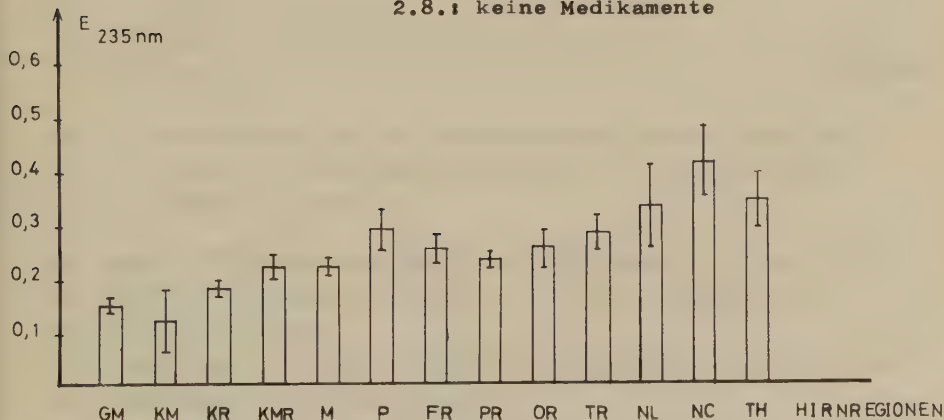


Abb. 1: MAO-Aktivitäten in verschiedenen Hirnregionen (Abkürzungen siehe II A c) bei einer Frau mit Dickdarmcarcinom.

Ordinate: Extinktion bei 235 nm als Maß für die MAO-Aktivität

Abszisse: 13 verschiedene Hirnregionen

Es wurden 2 Enzymbestimmungen am Tag der Sektion in einem zeitlichen Abstand von 6 Stunden ausgeführt. Für 3 Gehirnregionen (Frontalhirn, Pons, Thalamus) wurde 4 Tage später eine 3. Enzymbestimmung vorgenommen. Die Meßwerte der 2. Enzymbestimmung lagen für alle 13 Regionen zwischen 10 und 20 Prozent niedriger als bei der 1. Enzymbestimmung.

Die 3. Messung ergab für Pons und Frontalhirnrinde ähnliche Werte wie bei der 2. Meßreihe, während für die Thalamus-Probe die Werte der 3. Meßreihe mit denen der 1. Meßreihe etwa übereinstimmten.

Fall 2

Todesstunde : 6. August 11.00 h
Sektion : 7. August 9.45 h
Geschlecht : weiblich
Alter : 71 Jahre
Sektionsbefund : Genitaltumor (papilläres schleim-
bildendes Adenocarcinom), Lungenembolien
Todesursache : Rechtsherzversagen
Medikamente : Lanicor, Intensain, Laevulose,
Binotal, Novodigal, Cedoxon,
Aptin, Myambutol

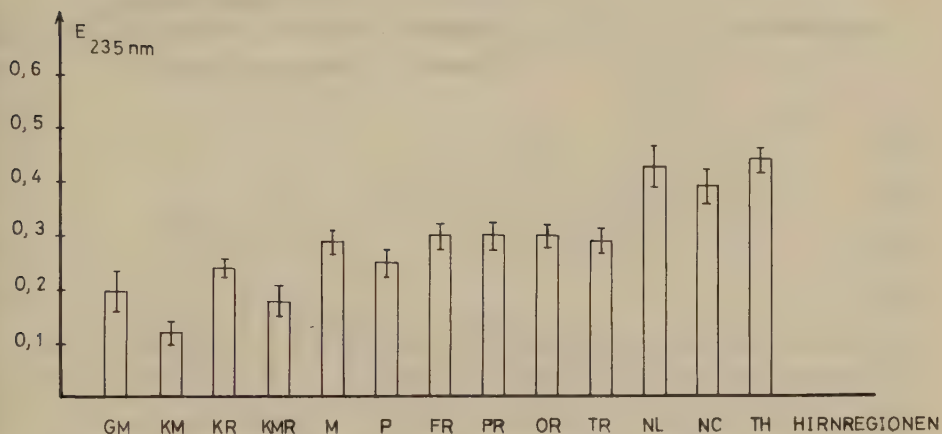


Abb. 2: MAO-Aktivitäten in verschiedenen Hirnregionen bei einer Frau mit Adenocarcinom im Genitalbereich (Legende s. Abb. 1)

Es wurden 2 Enzymbestimmungen pro Gehirnregion durchgeführt und zwar beide am Tag der Sektion in einem zeitlichen Abstand von 4 Stunden.

Die Ergebnisse der beiden Meßreihen stimmten in den einzelnen Regionen jeweils sehr gut überein.

Ein genereller Unterschied zwischen beiden Enzymbestimmungen war nicht festzustellen.

Fall 3

Todesstunde : 6. August 23.40 h
Sektion : 8. August 10.15 h
Geschlecht : weiblich
Alter : 57 Jahre
Sektionsbefund : Metastasierungen im Kopf-Hals-Bereich
nach operiertem Ovarialcarcinom
(1968 Totalextirpation des inneren Geni-
tale wegen eines Adenocarcinoms des
rechten Ovars)
Todesursache : Herz- und Kreislaufversagen bei Anämie
und respiratorischer Insuffizienz
Medikamente : 2. -5. August: Dolantin, Polamidon, Psyquil;
6. August: Polamidon, Betnesol

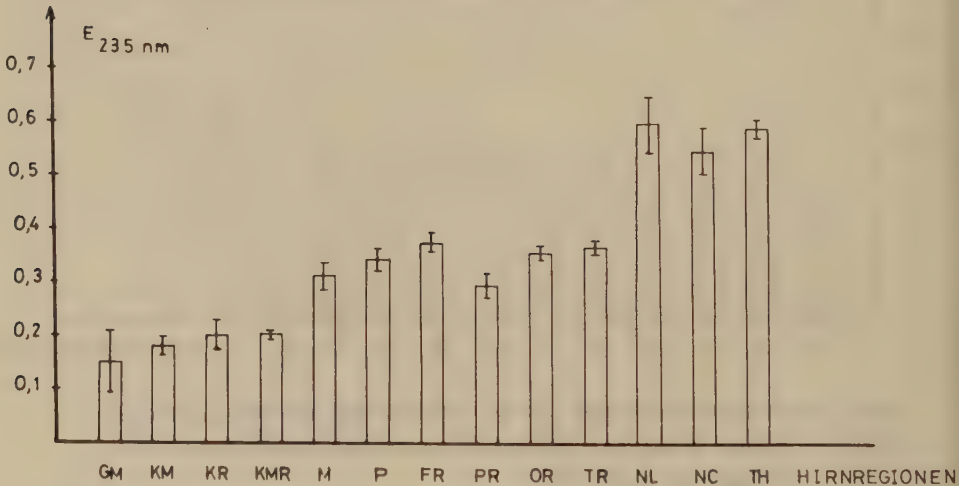


Abb. 3: MAO-Aktivitäten in verschiedenen Hirnregionen bei einer Frau mit einem metastasierenden Ovarialcarcinom (Legende siehe Abb.1)

Es wurden 2 Enzymbestimmungen pro Gehirnregion ausgeführt und zwar beide am Tag der Sektion in einem zeitlichen Abstand von ca. 4 Stunden.

Ein genereller Unterschied zwischen beiden Meßreihen war nicht festzustellen.

Fall 4

Todesstunde : 16. Oktober 10.30 h
Sektion : 17. Oktober 9.15 h
Geschlecht : weiblich
Alter : 64 Jahre
Sektionsbefund : Adenocarcinom des Corpus uteri,
Lungenemphysem
Todesursache : Lungenembolie
Medikamente : 13.-15.10.: Lanicor, Intensain, Neurosom;
16.10.: Alupent, Effortil, Euphyllin,
Solu Decortin H, Eukraton

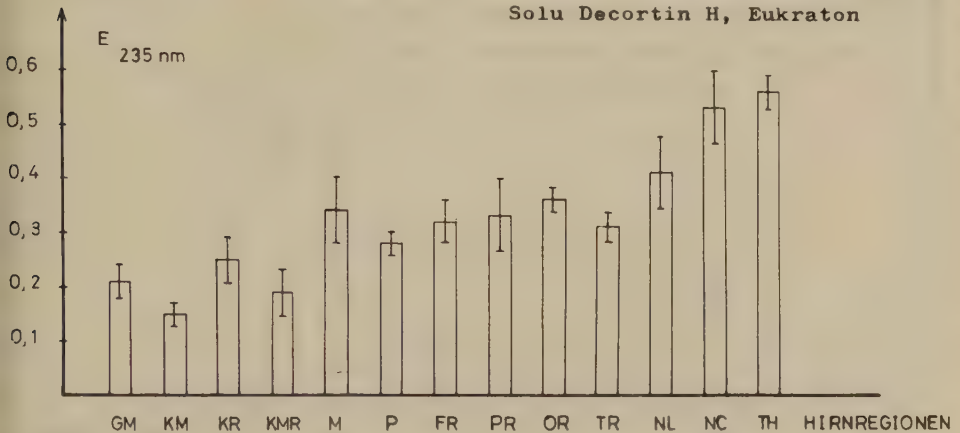


Abb. 4: MAO-Aktivitäten in verschiedenen Hirnregionen bei einer Frau mit einem Adenocarcinom des Corpus uteri (Legende siehe Abb. 1)

Die 1. Enzymbestimmung wurde am Tag der Sektion durchgeführt, die 2. Enzymbestimmung 3 Tage später.
Die 1. Meßreihe ergab für die meisten Regionen höhere Werte als die 2. Meßreihe. Für die übrigen Regionen ergaben sich jeweils fast übereinstimmende Ergebnisse in beiden Meßreihen. 7 Tage nach der 1. Enzymbestimmung wurde für die Proben aus Medulla oblongata, Parietalhirn und Nucleus caudatus eine 3. Messung durchgeführt. Für Parietalhirn und Nucleus caudatus ergaben sich ähnliche Werte wie bei der 1. Messung, während die Ergebnisse für die Probe aus der Medulla oblongata niedriger lagen als bei den ersten beiden Messungen.

Fall 5

Todesstunde : 1. November 19.00 h
 Sektion : 2. November 10.30 h
 Geschlecht : weiblich
 Alter : 76 Jahre
 Sektionsbefund : Colonicarcinom, Mammacarcinom,
 Diabetes mellitus
 Todesursache : Rechtsherzversagen

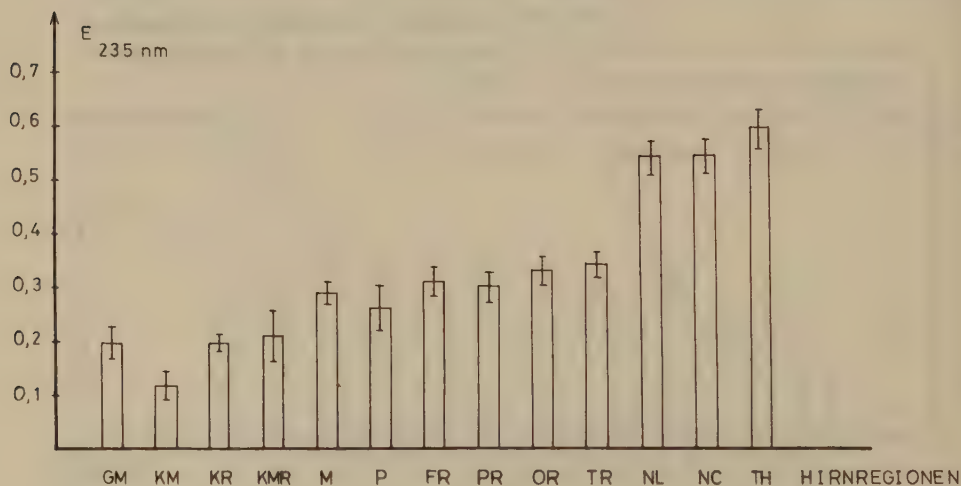


Abb. 5: MAO-Aktivitäten in verschiedenen Hirnregionen bei einer Frau mit Mammacarcinom und Colonicarcinom (Legende siehe Abb. 1)

Am Tag der Sektion wurden in einem Zeitabstand von ca. 4 Stunden 2 Enzymbestimmungen pro Gehirnregion durchgeführt.

Ein genereller Unterschied zwischen beiden Meßreihen war nicht festzustellen. Bei den meisten Regionen stimmten die Ergebnisse beider Messungen sehr gut überein. Einen Tag später wurde für die Kleinhirnrinde, Kleinhirngesamtprobe und Frontalhirnrinde eine 3. Messung durchgeführt, welche die Ergebnisse der ersten beiden Meßreihen bestätigten.

Fall 6

Todesstunde : 7. November 16.15 h

Sektion : 9. November 10.30 h

Geschlecht : weiblich

Alter : 76 Jahre

Sektionsbefund : Siegelringzellen-Carcinom mit ausgedehnten Metastasierungen in Vagina, Harnblasenboden und Uterus

Todesursache : Herz- und Kreislaufversagen

Medikamente : 4. Nov.: Digimerck, Novalgin, Fortral, Valium
5. Nov.: Digimerck, Novalgin, Fortral
6. Nov.: Digimerck, Novalgin, Polamidon
7. Nov.: keine Medikamente

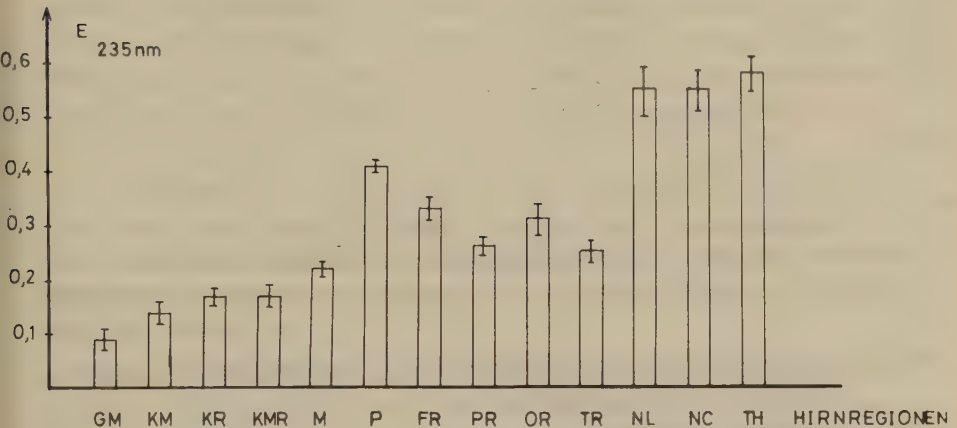


Abb. 6: MAO-Aktivitäten in verschiedenen Hirnregionen bei einer Frau mit einem metastasierenden Siegelringzellen-Carcinom (Legende siehe Abb. 1)

Es wurden 2 Enzymbestimmungen pro Gehirnregion durchgeführt und zwar 4 bzw. 7 Tage nach der Sektion.

Die Ergebnisse der 1. Messung stimmten mit denen der 2. Messung meist sehr gut überein. In einigen Regionen lagen sie geringfügig höher als bei der 2. Messung.

Fall 7

Todesstunde : 7. Dezember 5.40 h
Sektion : 8. Dezember 10.45 h
Geschlecht : weiblich
Alter : 64 Jahre
Sektionsbefund : Harnblasencarcinom, Harnwegsinfektion
Todesursache : Herz- und Kreislaufversagen
Medikamente : Strophantin, Lanicor, Ugurol,
Mexaform

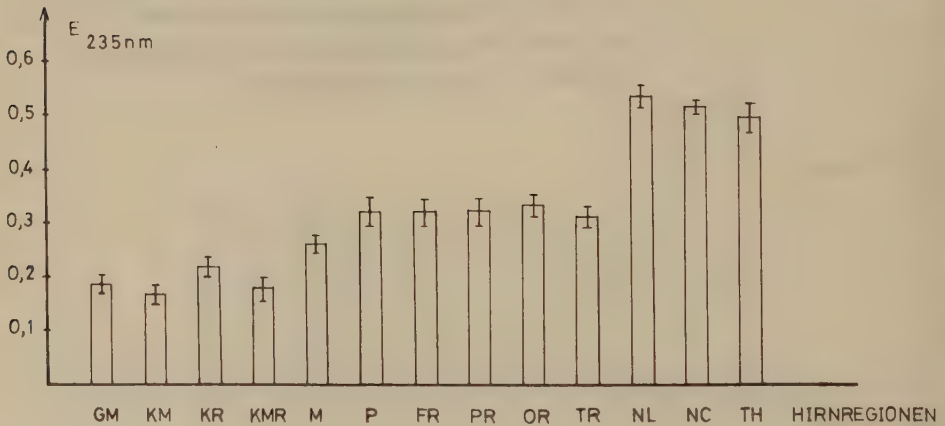


Abb. 7: MAO-Aktivitäten in verschiedenen Hirnregionen bei einer Frau mit Harnblasencarcinom
(Legende siehe Abb. 1)

Es wurden 2 Enzymbestimmungen pro Gehirnregion durchgeführt und zwar 5 bzw. 6 Tage nach der Sektion.

Ein genereller Unterschied zwischen den beiden Meßreihen war nicht festzustellen.

b) Zusammenfassung

Bei 7 weiblichen Patienten im Alter zwischen 57 und 76 Jahren mit verschiedenen Karzinomleiden wurden in 13 Gehirnregionen die MAO-Aktivitäten bestimmt.

Die niedrigsten Aktivitäten zeigten sich in der weißen Substanz des Kleinhirns wobei die Extinktionsmittelwerte der 7 untersuchten Fälle zwischen 0,12 und 0,18 lagen.

Im Mark des Großhirns war die Aktivität im Durchschnitt etwas größer als im Kleinhirnmark; es ergaben sich Werte zwischen 0,09 und 0,18.

Die Werte für Kleinhirn-Gesamtproben (Mark + Rinde) lagen im Bereich zwischen 0,17 und 0,22, die für die Kleinhirnrinde allein zwischen 0,17 und 0,26. Deutlich höhere Aktivitäten als im Kleinhirn konnten für Medulla oblongata und Pons festgestellt werden. Die Mittelwerte bei den einzelnen Versuchen lagen zwischen 0,22 und 0,34 bzw. zwischen 0,25 und 0,41.

Die 4 untersuchten Bezirke der Großhirnrinde wiesen sowohl bei jedem einzelnen Patienten wie beim Vergleich zwischen den sieben Patienten nur geringe Unterschiede bezüglich ihrer MAO-Aktivität auf. Der niedrigste Wert lag bei 0,23 und der höchste bei 0,37.

In allen Fällen traten die mit Abstand höchsten Aktivitäten in den 3 Kernregionen auf: Für den Nucleus lentiformis ergaben sich Werte zwischen 0,39 und 0,55 und für den Thalamus Werte zwischen 0,34 und 0,59. Auffällige Unterschiede zwischen diesen Kerngebieten und dem Nucleus caudatus waren bei den einzelnen Patienten nicht festzustellen.

Die Unterschiede zwischen den 13 untersuchten Hirnregionen bezüglich der Höhe ihrer MAO-Aktivität zeigen sich deutlich in Abb.8:

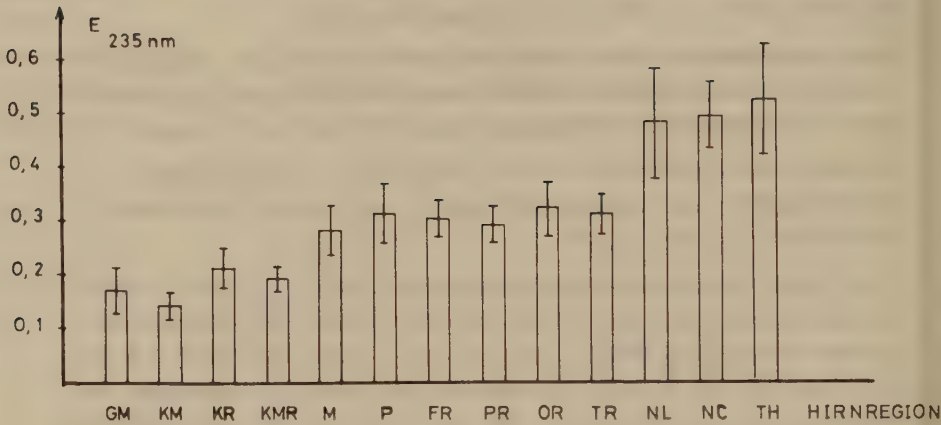


Abb. 8: MAO-Aktivität bei Frauen mit verschiedenen Krebserkrankungen (Mittelwerte und Standardabweichungen aus 7 Fällen)

Aus der Graphik ist ableitbar, daß man die 13 Hirnregionen nach der Höhe ihrer MAO-Aktivität in drei Gruppen zusammenfassen kann.

Zur Gruppe mit den niedrigsten Aktivitäten zählen die Proben aus dem Kleinhirn sowie Mark des Großhirns. Deutlich höhere Aktivitäten zeigen sich für die zweite Gruppe mit Medulla oblongata, Pons und den 4 Regionen der Großhirnrinde.

Die dritte Gruppe mit den höchsten MAO-Aktivitäten bilden die 3 untersuchten Kerngebiete.

II. Männer

a) Einzelergebnisse

Fall 8

Todesstunde : 24. Juli 4.30 h
 Sektion : 25. Juli 9.15 h
 Geschlecht : männlich
 Alter : 76 Jahre
 Sektionsbefund : Magencarcinom, Lungenemphysem
 Todesursache : Herz- und Kreislaufversagen
 Medikamente : 20.-21.7.: Lanicor, Isoptin, Euphyllin, Dusodril C, Bisolvon, Elomel B, Alt-Insulin, Kobald-Ferrlecit, Laevulose, Humanalbumine
 22.-23.7.: Lanicor, Euphyllin, Alt-Insulin Vitamin B u.C NaCl, KCl, Fortral,
 24.7.: keine Medikamente

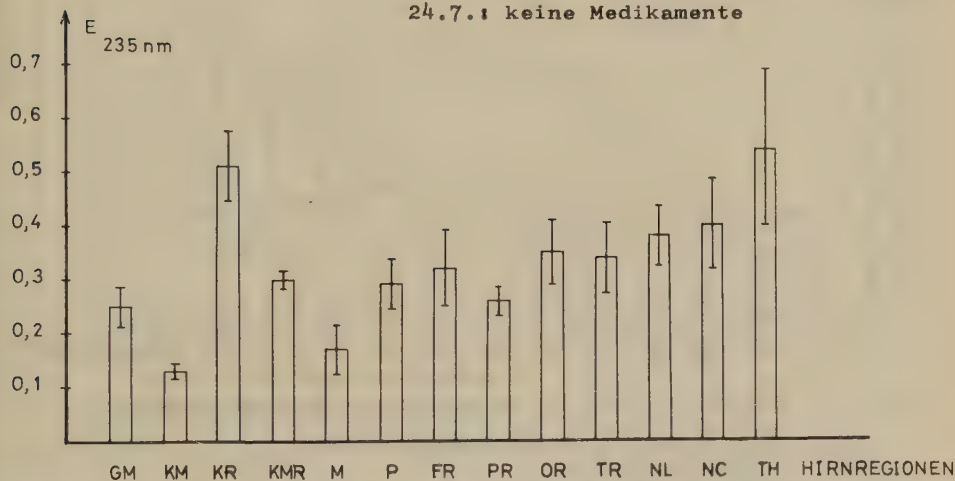


Abb.9: MAO-Aktivitäten in verschiedenen Hirnregionen bei einem Mann mit Magencarcinom
 (Legende siehe Abb. 1)

Die 1. Messung wurde am Tag der Sektion, die 2. Messung ca. 24 Stunden später durchgeführt. Für die Proben aus 6 Regionen wurde 6 Tage nach der Sektion eine 3. Messung durchgeführt. Ein genereller Unterschied zwischen 1. und 2. Messung bzw. 2. und 3. Messung war nicht festzustellen.

Fall 9

Todesstunde	: 26. Juli	10.05 h
Sektion	: 27. Juli	8.45 h
Geschlecht	: männlich	
Alter	: 69 Jahre	
Sektionsbefund	: Harnblasencarcinom, chronisches Emphysem	
Todesursache	: Herz- und Kreislaufversagen bei ascendierender Nephritis und respiratorischer Insuffizienz	
Medikamente	: 22. Juli: Novodigal, Isoptin, Dolantin, Benemid 23.-25. Juli: Novodigal, Isoptin, Benemid Distraneurin 26. Juli: Novodigal	

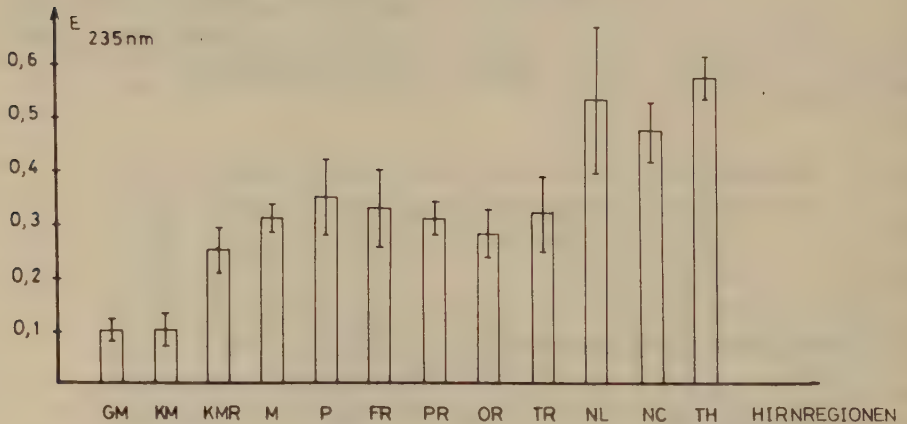


Abb. 10: MAO-Aktivitäten in verschiedenen Hirnregionen bei einem Mann mit Harnblasencarcinom
(Legende siehe Abb. 1)

Die erste Enzymbestimmung wurde am Tag der Sektion durchgeführt; 4 Tage später wurde eine zweite und für die Proben aus 6 Regionen noch eine 3. Messung vorgenommen. Zwischen der 1. und 2. Meßreihe ließ sich kein genereller Unterschied feststellen. Die Ergebnisse der 3. Messung lagen bei allen 6 Regionen geringfügig niedriger als bei der 2. Messung.

Fall 10

Todesstunde : 11. Oktober 10.45 h
Sektion : 12. Oktober 10.00 h
Geschlecht : männlich
Alter : 63 Jahre
Sektionsbefund : Hypernephrom, sekundäre Amyloidose
Todesursache : Herz- und Kreislaufversagen bei
Pneumonie
Medikamente : Lasix, Urbason, Primobolan,
Dolantin, Bluttransfusion

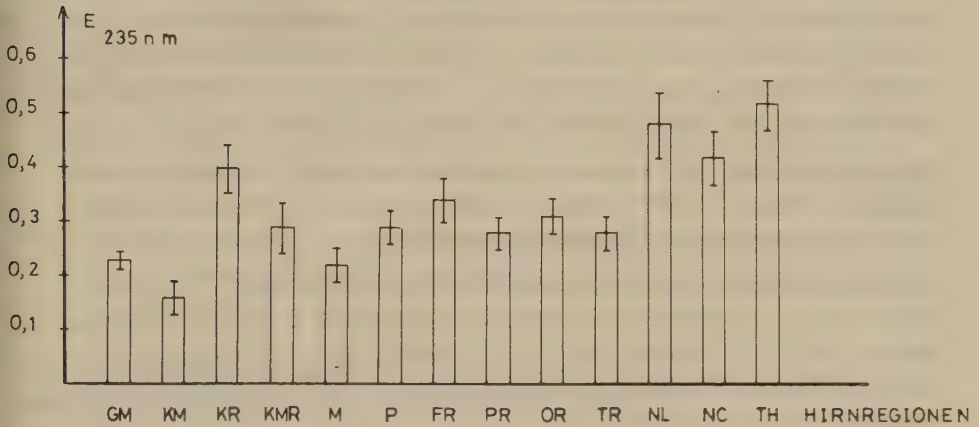


Abb. 11: MAO-Aktivitäten in verschiedenen Hirnregionen bei einem Mann mit Hypernephrom
(Legende siehe Abb. 1)

Die erste Messung wurde am Tag der Sektion vorgenommen; eine zweite und für die Proben von 6 Regionen eine dritte Messung wurde 4 Tage später durchgeführt.

Die Werte der 1. Meßreihe waren höher oder zumindest gleich hoch wie die der 2. bzw. 3. Meßreihe. Ein genereller Unterschied zwischen der 2. und 3. Messung war nicht festzustellen.

b) Zusammenfassung

Es wurden 3 Männer mit verschiedenartigen Karzinomleiden im Alter von 63, 69 und 76 Jahren untersucht.

Vergleicht man die Ergebnisse für die vorliegenden 3 Fälle miteinander, so kann man in einigen Gehirnregionen deutliche Unterschiede der MAO-Aktivitäten bei den 3 Patienten feststellen, während in anderen Regionen die gemessenen Extinktionen kaum Unterschiede aufwiesen.

Beträchtliche individuelle Unterschiede ergaben sich für das Großhirnmark, wobei die Mittelwerte der gemessenen Extinktionen zwischen 0,10 und 0,25 lagen, für Medulla oblongata mit Extinktionsmittelwerten zwischen 0,17 und 0,32 und für Nucleus lentiformis mit Mittelwerten zwischen 0,38 und 0,53.

Für Kleinhirnmark, Kleinhirn-Gesamtprobe (Mark + Rinde), Pons, Nucleus caudatus und Thalamus wurden in allen 3 Fällen jeweils sehr ähnliche Extinktionswerte gemessen.

Für die Kleinhirnrinde ergaben sich sowohl im Fall 8 wie im Fall 10 aus den gemessenen Extinktionswerten recht hohe Mittelwerte. Im Fall 8 wurde aus 8 Einzelwerten ein Mittelwert von 0,51 mit einer Standardabweichung von $\pm 0,061$ ermittelt; die beiden Extremwerte lagen bei 0,42 bzw. 0,62.

Im Fall 10 wurde aus 9 Einzelwerten ein Mittelwert von 0,40 ermittelt mit einer Standardabweichung von $\pm 0,045$; die beiden Extremwerte lagen bei 0,33 und 0,48.

Bei Fall 9 stehen für die Kleinhirnrinde keine Meßwerte zur Verfügung. Die Verteilung der MAO-Aktivitäten in den 13 untersuchten Hirnregionen bei den 3 Patienten geht aus Abb. 12 hervor.

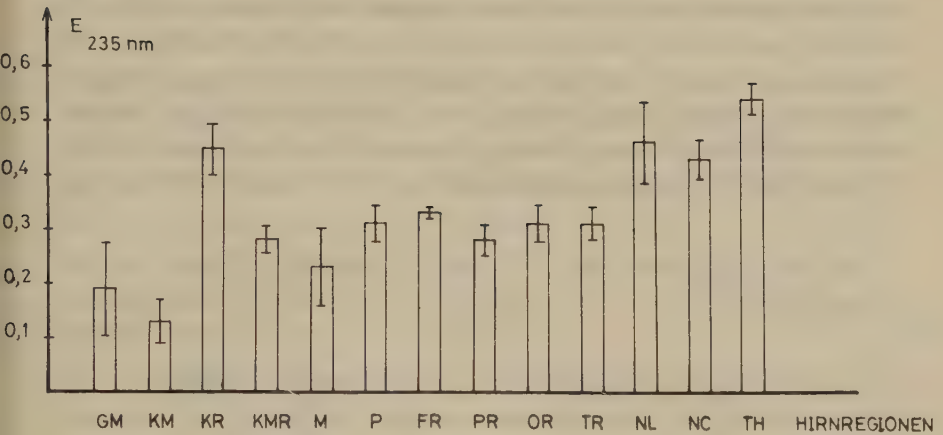


Abb. 12: Mittelwerte und Standardabweichungen der MAO-Aktivitätsbestimmungen bei Männern mit Karzinomleiden (3 Fälle)

Die mit Abstand höchsten MAO-Aktivitäten wurden in den 3 Kernregionen und in der Kleinhirnrinde gemessen.

Deutlich niedrigere, untereinander sehr ähnliche Aktivitäten traten in den 4 Großhirnregionen, in Pons und im Kleinhirn (Mark + Rinde) auf.

Die niedrigsten Aktivitäten traten in Medulla oblongata, Großhirnmark und Kleinhirnmark auf.

III. Vergleich der MAO-Aktivitäten bei Männern und Frauen

In Abb. 13 sind die Mittelwerte und Standardabweichungen, die sich bei den MAO-Aktivitätsbestimmungen für Männer und Frauen ergaben, gegenüber gestellt. Dabei ist zu berücksichtigen, daß die Werte, die für die Frauen angegeben wurden, aus 7 Fällen berechnet worden sind, während sich die Werte für die Männer aus nur 3 Fällen rekrutierten, die außerdem in einigen Großhirnregionen sehr große individuelle Unterschiede aufwiesen.

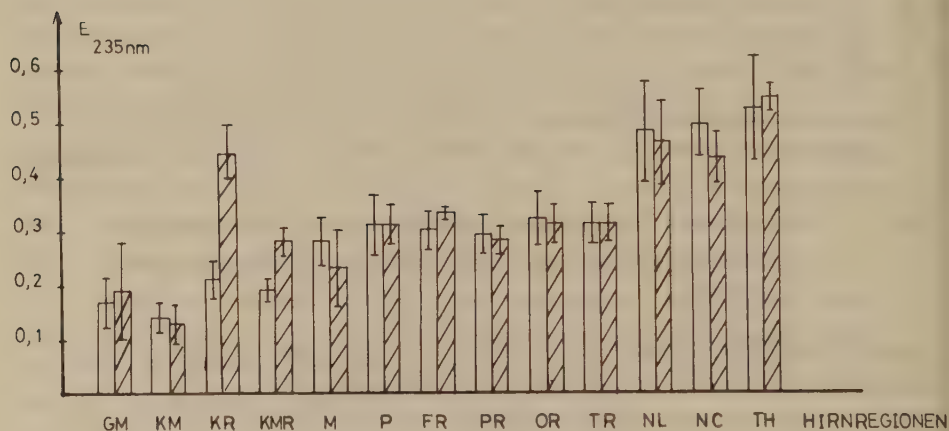


Abb. 13: Mittelwerte und Standardabweichungen der MAO-Aktivitätsbestimmungen bei Männern (gestrichelte Säulen) und Frauen (leere Säulen) mit verschiedenen Krebserkrankungen in verschiedenen Hirnregionen (Legende siehe Abb. 1)

Der auffallendste Unterschied zwischen beiden Gruppen zeigt sich für die Kleinhirnrinde. Der Mittelwert, der sich aus den männlichen Fällen ergab, liegt sehr viel höher als der für die weiblichen Fälle.

Dieser Unterschied zeigt sich auch bei den MAO-Aktivitäten, die für Gesamtproben des Kleinhirns (Mark + Rinde) ermittelt wurden. Alle bei den 3 männlichen Fällen gemessenen Werte lagen deutlich höher als die entsprechenden Werte, die sich für die 7 weiblichen Fälle ergaben.

In der Medulla oblongata wurden bei den weiblichen Fällen dagegen deutlich höhere Aktivitäten als bei den männlichen Fällen festgestellt.

Für die 3 Kernregionen liegen die Werte bei den weiblichen Fällen sehr dicht beieinander, während bei allen männlichen Fällen der Thalamuswert deutlich höher liegt, als der für Nucleus lentiformis und Nucleus caudatus.

Während sich hier geschlechtsspezifische Unterschiede der MAO-Aktivität in bestimmten Hirnregionen andeuten, waren im Mark von Großhirn und Kleinhirn, in der Pons und den 4 Regionen der Großhirnrinde kaum Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Fällen festzustellen.

B MAO-Aktivitätsbestimmungen in verschiedenen Hirnregionen
bei anderen Grundleiden

a) Einzelergebnisse

Fall 11

Todesstunde	: 2. August	12.20 h
Sektion	: 3. August	9.30 h
Geschlecht	: weiblich	
Alter	: 72 Jahre	
Sektionsbefund	: Rezidivierende Lungenembolie, Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus	
Medikamente	: Novodigal, Lasix, Binotal, Decortin H	

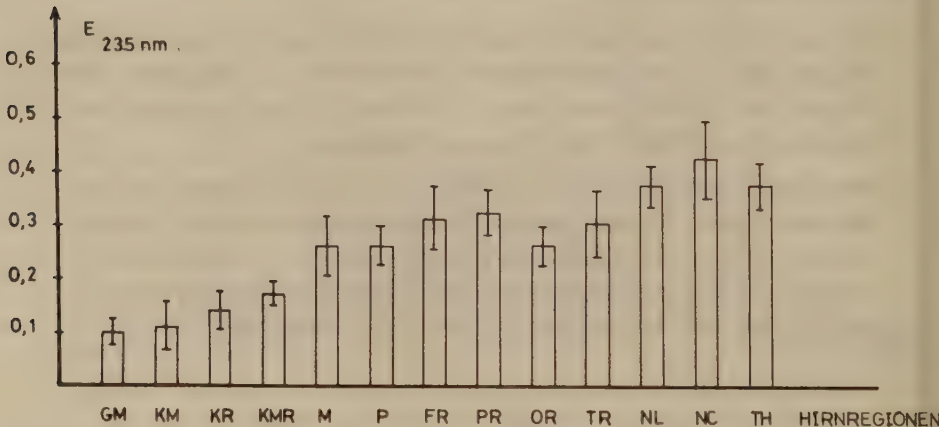


Abb. 14: MAO-Aktivitäten in verschiedenen Hirnregionen bei einer Frau mit Lungenembolie, Niereninsuffizienz und Diabetes mellitus.
(Legende siehe Abb. 1)

Am Tag der Sektion wurden zwei Messungen pro Gehirnregion in einem zeitlichen Abstand von 6 Stunden durchgeführt. 4 Tage später wurde für 6 Regionen noch eine 3. Messung durchgeführt. Bei der 1. Meßreihe ergaben sich für alle 13 Regionen zum Teil geringfügig, zum Teil deutlich höhere Werte als bei der 2. und 3. Messung. Ein genereller Unterschied zwischen der 2. und 3. Meßreihe war nicht festzustellen.

Fall 12

Todesstunde : 22. Juli 72 11.30 h
Sektion : 24. Juli 72 9.00 h
Geschlecht : männlich
Alter : 56 Jahre
Grundleiden : Kleinknotige progrediente Lebercirrhose
Todesursache : Coma hepaticum bei dystrophischem Schub einer Lebercirrhose

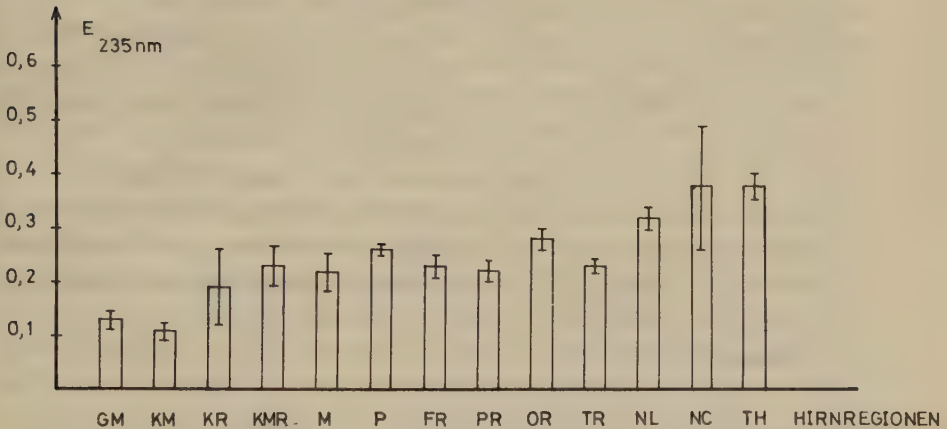


Abb. 15: MAO-Aktivitäten in verschiedenen Hirnregionen bei einem Mann mit Lebercirrhose
(Legende siehe Abb. 1)

Es wurden 2 Enzymbestimmungen pro Gehirnregion durchgeführt und zwar beide am Tag der Sektion in einem zeitlichen Abstand von ca. 5 Stunden. Dabei ergaben sich bei der 1. Messung für alle Regionen zum Teil geringfügig, zum Teil deutlich höhere Werte als bei der 2. Messung.

Fall 13

Todesstunde : 1. August 19.00 h
 Sektion : 4. August 8.45 h
 Geschlecht : männlich
 Alter : 25 Jahre
 Grundleiden : Ausgedehnte Verbrennungen 1.-3. Grades an 60% der Körperoberfläche
 Todesursache : Herz- und Kreislaufversagen bei erheblichem Gehirn- und Lungenödem
 Medikamente : 29.7.: Novalgin, Lanicor, Aldactone, Valium, Cedoxon, Liquemin, Fenistil, Fortral, Humanalbumin, Gamma-Venin, Macroderm, Totocillin, Elomel B
 30.-31.: wie am Vortag + Dolantin
 1.8.: Lanicor, Novalgin, Aldactone, Valium, Euphyllin, Totocillin, Bisolvon, Aminomel, Gamma-Venin, Humanalbumin

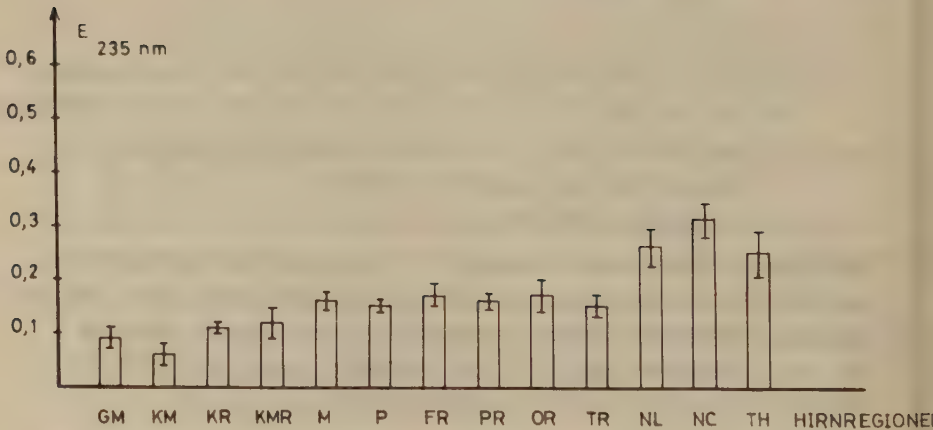


Abb. 16: MAO-Aktivitäten in verschiedenen Hirnregionen bei einem Mann mit schwerer Verbrennung (Legende siehe Abb. 1)

Die erste Enzymbestimmung wurde am Tag der Sektion durchgeführt, die zweite 3 Tage später.

Die Ergebnisse der beiden Meßreihen stimmten sehr gut überein. Ein genereller Unterschied zwischen beiden Messungen war nicht festzustellen.

b) Zusammenfassung

Es wurden die Gehirne von 2 männlichen Patienten und einer Patientin mit verschiedenen Grundleiden im Alter von 25, 56 und 72 Jahren untersucht.

In allen drei Fällen ergaben sich die niedrigsten MAO-Aktivitäten für das Mark von Kleinhirn und Großhirn, wobei sich die ermittelten Werte nur geringfügig unterschieden. Für das Kleinhirn lagen sie zwischen 0,06 und 0,11 und für das Großhirnmark zwischen 0,09 und 0,13.

Die nächst höheren MAO-Aktivitäten ergaben sich in allen 3 Fällen für die Kleinhirnrinde mit Werten zwischen 0,11 und 0,19 und für Kleinhirn (Mark + Rinde) mit Werten zwischen 0,12 und 0,22.

In allen Fällen lassen sich Medulla oblongata, Pons und die 4 Großhirnregionen zu einer Gruppe mit vergleichbaren Aktivitäten zusammenfassen. Dabei traten allerdings individuelle Unterschiede auf. So lagen für Fall 11 die Werte für diese Gruppe zwischen 0,22 und 0,28, für Fall 12 zwischen 0,26 und 0,32 und für Fall 13 zwischen 0,15 und 0,17.

Die höchsten MAO-Aktivitäten fanden sich bei allen 3 Fällen in den 3 Kernregionen. Die dafür ermittelten Werte lagen bei Fall 11 zwischen 0,32 und 0,38, bei Fall 12 zwischen 0,37 und 0,42 und bei Fall 13 zwischen 0,25 und 0,31.

Vergleicht man diese Werte mit denjenigen, die sich für die Fälle mit Karzinomleiden ergaben, so stellt man fest, daß die MAO-Aktivitäten für die 3 Kernregionen bei den nichtcarcinomatösen Patienten deutlich unter den durchschnittlichen Werten lagen, die sich für die Fälle mit Karzinomleiden ergaben. Auch für die meisten anderen Hirnregionen ergaben sich niedrigere MAO-Aktivitäten.

Die mit Abstand niedrigsten Werte in allen Hirngebieten fanden sich in Fall 13. Die ermittelten MAO-Aktivitäten waren dabei meist nur halb so groß wie diejenigen, die im Durchschnitt für die Fälle mit Krebserkrankungen gefunden wurden.

Bei diesem Fall handelt es sich um einen 25jährigen Mann. Die Zeitspanne zwischen Tod und Sektion betrug 62 Stunden. Sowohl das Alter wie die Lagerungszeit der Leiche unterscheiden sich damit sehr stark von allen übrigen 12 Fällen.

Wie Abb. 16 zeigt, traten die niedrigsten MAO-Aktivitäten im Fall 13 im Kleinhirn und im Mark des Großhirns auf.

Etwas höhere und fast übereinstimmende Aktivitäten ergaben sich für Medulla oblongata, Pons und die 4 Regionen der Großhirnrinde. Die deutlich höchsten Extinktionswerte wurden in den 3 Kernregionen gemessen.

Die Verteilung der MAO-Aktivität im Gehirn entsprach also derjenigen, die auch bei den übrigen Fällen zu finden war; die Aktivitäten in den Einzelgebieten waren aber jeweils sehr stark herabgesetzt.

Der Grund für diese niedrigen Werte könnte zunächst im relativ jungen Alter des Patienten zu suchen sein. FIEKAS und SCHABER stellten bei ihren Versuchen mit Rattenhirnen einen deutlichen Anstieg der MAO-Aktivität während der ersten 60 Lebenstage fest. Im menschlichen Gehirn konnte ROBINSON ebenfalls einen Anstieg der MAO-Aktivität im Laufe des Lebens feststellen. In unserem Fall erscheint die Differenz aber zu groß, als daß sie nur altersbedingt sein könnte. Eher ist zu vermuten, daß die außergewöhnlich lange Lagerungszeit die niedrigen MAO-Aktivitäten zumindest mitverursacht hat.

Darüberhinaus ist vor allem eine Beeinflussung der MAO-Aktivität durch das im betreffenden Fall vorliegende schwere Gehirnödem denkbar. Die damit verbundene Hypoxie könnte zu einer Beeinflussung der Sauerstoff verbrauchenden Monoaminoxidase-Aktivität führen.

C. Durchschnittswerte der MAO-Aktivität in den untersuchten Hirnregionen aller 13 Fälle.

Berechnet man die Mittelwerte und die zugehörigen Standardabweichungen für alle Gehirnregionen die untersucht wurden, so ergibt sich folgendes Bild:

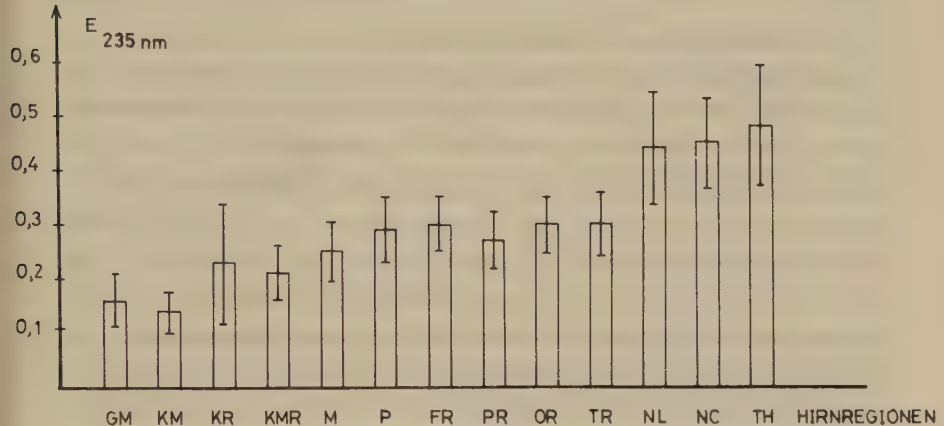


Abb. 17: MAO-Aktivitäten aus 13 Fällen

(Mittelwerte und Standardabweichungen)

Die niedrigsten MAO-Aktivitäten traten im Mark des Kleinhirns und des Großhirns auf, während die höchsten Aktivitäten in den 3 Kernregionen gefunden wurden. Dabei waren die für die Kernregionen gemessenen Extinktionen durchschnittlich dreimal so groß wie die für das Kleinhirnmark gemessenen Werte. In den meisten Fällen waren keine wesentlichen Unterschiede zwischen den 3 Kernregionen bezüglich der Höhe der MAO-Aktivitäten festzustellen. Eine eindeutige Festlegung einer Reihenfolge nach der Höhe ihrer MAO-Aktivitäten scheint für die 3 Kernregionen allein auf Grund der vorliegenden Ergebnisse nicht möglich, auch wenn sich bei der Berechnung der Mittelwerte aus allen 13 Fällen für

den Thalamus ein etwas höherer Wert ergibt, als für Nucleus caudatus und Nucleus lentiformis.

Etwa in der Mitte zwischen den niedrigsten und den höchsten MAO-Aktivitäten lagen jeweils die Werte für Medulla oblongata, Pons und die 4 Bezirke der Großhirnrinde.

Eine Beurteilung der MAO-Aktivitäten in der Kleinhirnrinde und im Kleinhirn-Gesamtmaterial ist nur bei den weiblichen Fällen möglich. Hier wurden für beide Probenarten jeweils sehr konstante Werte gemessen.

Die ermittelten Aktivitäten lagen dabei immer höher als im Mark des Kleinhirns und niedriger als in den 4 Regionen der Großhirnrinde.

Auf Grund der geringen Zahl der Fälle und dabei auftretenden großen Unterschiede ist eine Einordnung der MAO-Aktivitäten der Kleinhirnrinde bei den männlichen Versuchspersonen nicht möglich. Bei 2 dieser Fälle lag die MAO-Aktivität der Kleinhirnrinde im gleichen Bereich wie bei den weiblichen Fällen. Bei den anderen beiden Fällen wurden dagegen Aktivitäten ermittelt, die etwa so hoch lagen, wie in der Kernregionen. Die MAO-Aktivität war damit jeweils deutlich höher als in den 4 Regionen der Großhirnrinde, in Medulla oblongata und Pons!

IV. Diskussion

A Beurteilung von Methodik und Material

Die Bestimmung der MAO-Aktivität mit der von POPOV und Mitarbeitern angegebenen Methode erwies sich im allgemeinen als problemlos.

Für die jeweils untersuchten Hirnregionen ergaben sich in 2 Enzymbestimmungen sehr gut übereinstimmende Meßergebnisse. Wo sich die Meßergebnisse der 1. und 2. Enzymbestimmung deutlicher unterschieden, wurde eine 3. Bestimmung durchgeführt, um möglichst gesicherte Ergebnisse zu erhalten.

Zur Beurteilung des verwendeten Hirnmaterials kann folgendes festgestellt werden:

Die Entnahme der jeweiligen Hirnproben in der im Abschnitt "II A b" beschriebenen Weise war ohne Schwierigkeiten durchzuführen. Soweit es unsere technischen Mittel erlaubten, versuchten wir bei allen Gehirnen immer möglichst gleiche Gewebsstücke einer Region zu entnehmen. Bei der Kleinhirngesamtprobe (Mark + Rinde) wurden jeweils möglichst große, bis zu 10 Gramm schwere Stücke entnommen. Die Probe sollte als Kontrolle der MAO-Aktivitäten im Kleinhirnmark und Kleinhirnrinde dienen. Bei einer ganzen Reihe von Fällen konnten wir jedoch feststellen, daß die MAO-Aktivitäten von Kleinhirnmark und Kleinhirnrinde beide niedriger lagen als die Aktivität, die sich für die Kleinhirngesamtprobe (Mark + Rinde) ergab. Zunächst ist an einen methodischen Fehler zu denken. Ein Verwechseln der Hirnproben kann ausgeschlossen werden auf Grund der sich deutlich unterscheidenden Hirnmengen, die in Kleinhirnmark bzw. Kleinhirnrinde im Vergleich zu Gesamtproben von Mark + Rinde entnommen wurden. Die bei den betreffenden Fällen ermittelten Meßwerte deuten in keinem dieser Fälle auf Fehler bei der Versuchsdurchführung hin. Eine Erklärung könnte sein, daß bei der Gewinnung eines möglichst großen Gewebstückes der Nucleus dentatus angeschnitten worden ist, der als extrapyramidalen Kern eine höhere MAO-Aktivität haben dürfte.

B Beurteilung der Ergebnisse der MAO-Aktivitätsbestimmungen bei Patienten mit Karzinomleiden

Die Patienten mit Karzinomleiden, deren Gehirne untersucht wurden, wiesen individuelle Unterschiede in Bezug auf Alter, Geschlecht, Art der Krebserkrankung und der Begleiterkrankungen, der medikamentösen Behandlung, der Todesursache und der Lagerungszeit der Leiche vom Tod bis zur Sektion auf. Es stellt sich die Frage, ob diese Faktoren einen Einfluß auf die MAO-Aktivität ausüben.

a) Einfluß des Alters

Die Patienten mit Karzinomleiden waren alle zwischen 57 und 76 Jahre alt. Sie gehören damit zu der Altersgruppe, die nach den Untersuchungen von ROBINSON die höchsten MAO-Aktivitäten im menschlichen Gehirn aufweist. Im Gegensatz zu den Ergebnissen von ROBINSON kann an Hand der vorliegenden Untersuchungen ein Anstieg der MAO-Aktivitäten zwischen dem 56. und 76. Lebensjahr nicht nachgewiesen werden. Die durchschnittlich höchsten MAO-Aktivitäten traten im Fall 3 auf. Die Versuchsperson war in diesem Fall 57 Jahre alt. Die Aktivitäten, die bei zwei 64-jährigen Patienten in den Fällen 4 und 8 bzw. bei zwei 76-jährigen Patienten in den Fällen 5 und 6 ermittelt wurden, lagen nur geringfügig unter den im Fall 3 gemessenen Werten. Ein Einfluß des Alters auf die MAO-Aktivität ist also bei den Patienten mit Karzinomleiden der hier untersuchten Altersgruppe nicht zu sichern; die Aktivität nahm eher ab als zu. Inwieweit die extrem niedrigen MAO-Aktivitäten im Fall 13 auf das Alter des Patienten zurückzuführen sind, ist aus dem im Abschnitt "III D b" erwähnten Gründen nicht zu klären.

b) Einfluß des Geschlechts

In Abb. 13 sind die weiblichen und männlichen Fälle mit Krebserkrankungen einander gegenüber gestellt.

Besonders ausgeprägte Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen ergaben sich für die MAO-Aktivitäten, die in der Kleinhirnrinde gemessen wurden. Für die beiden männlichen Fälle ergaben sich signifikant höhere MAO-Aktivitäten als bei den weiblichen Fällen. Auch für die Kleinhirn-Gesamtproben (Mark + Rinde) ergaben sich für die männlichen Patienten jeweils deutlich höhere Aktivitäten als bei den weiblichen.

Für die Kernregionen konnten ebenfalls Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Patienten festgestellt werden. Bei den weiblichen Patienten wurden in den 3 Kernregionen jeweils fast übereinstimmende Aktivitäten gemessen, während bei den männlichen Patienten die MAO-Aktivität im Thalamus jeweils deutlich höher lag als im Nucleus lentiformis und im Nucleus caudatus.

FREICKMANN hat bei seinen Untersuchungen ebenfalls Vergleiche zwischen MAO-Aktivitäten von weiblichen und männlichen Patienten angestellt. In Übereinstimmung mit den vorliegenden Ergebnissen stellte er fest, daß die MAO-Aktivitäten in den 3 Kernregionen, die er ebenfalls untersuchte, bei den weiblichen Patienten sehr dicht beieinander lagen, während bei den männlichen Patienten im Thalamus etwas höhere Aktivitäten als im Nucleus lentiformis und im Nucleus caudatus auftraten. Dies deutet vielleicht auf einen geschlechtsspezifischen Unterschied der MAO-Aktivitäten in den 3 Kernregionen bei männlichen und weiblichen Patienten hin.

Die beiden extrem hohen Werte, die in der Kleinhirnrinde ermittelt wurden, traten jeweils bei Männern auf.

Auch der einzige außergewöhnlich hohe Wert, den FREICKMANN in dieser Hirnregion bei seinen Untersuchungen ermitteln konnte, wurde bei einem männlichen Patienten gefunden. Ob hier ein Zusammenhang zwischen der MAO-Aktivität und geschlechtsspezifischen Faktoren besteht, kann zunächst nur gefragt werden.

c) Einfluß der verschiedenen Erkrankungen

Bei 10 der untersuchten Fälle lagen verschiedene Krebserkrankungen vor: Dickdarmkarzinome (Fall 1 u. Fall 5), Harnblasenkarzinome (Fall 7 u. Fall 9), Magenkarzinom (Fall 8), Hypernephrom (Fall 10), metastasierendes Ovarialkarzinom (Fall 3), Genitalkarzinom (Fall 2), metastasierendes Siegelringzellen-Karzinom (Fall 6), Adenokarzinom des Corpus uteri (Fall 4), Mammakarzinom (Fall 5).

Die Ergebnisse weisen bei einer Reihe von Fällen deutliche Übereinstimmungen auf; ein Einfluß der verschiedenen Krebserkrankungen auf die MAO-Aktivität war hier nicht festzustellen. Vergleicht man Fälle mit gleichen Krebserkrankungen z.B. Fall 1 und Fall 5 oder Fall 7 und 9, so stellt man neben sehr guten Übereinstimmungen auch deutliche individuelle Unterschiede fest.

Auffallend hohe MAO-Aktivitäten lagen im Fall 3 vor. Es stellt sich die Frage, ob das - hormonbildende? - metastasierende Adenokarzinom des Ovars einen Einfluß auf die MAO-Aktivität ausgeübt hat. Dabei wurden im Vergleich zu den anderen untersuchten weiblichen Fällen in Medulla oblongata, Pons, den 4 Regionen der Großhirnrinde und den 3 Kernregionen um 10% und höhere Aktivitäten festgestellt. Mit 57 Jahren befand sich die Patientin - wie alle übrigen - bereits im Klimakterium, der für die Fortpflanzungsphase typische Hormonspiegel war also nicht mehr gegeben.

In Tierversuchen wurde von anderen Autoren der Einfluß von Sexual- und Steroidhormonen auf die MAO-Aktivität untersucht. HERZ konnte z.B. durch in-vitro und in-vivo-Versuche mit Hunden zeigen, daß die MAO-Aktivität im Hundehirn durch DHEA, Progesteron, Diönöstracialacetat und Testosteron in Medulla oblongata, Stammhirn, Kleinhirn und der weißen und grauen Substanz des Großhirns gesenkt wird.

Dagegen bewirkten bei den von SCHNEIDER an Rattengehirnen vorgenommenen Untersuchungen im chronischen Versuch über 10 Tage appliziertes DHEA und Methyltestosteron eine leichte Steigerung der MAO-Aktivität im Gesamthirn. Auch konnte SCHNEIDER bei trächtigen Ratten eine Aktivitätssteigerung im Gesamtgehirn feststellen.

Die in den vorliegenden Untersuchungen im Fall 3 gefundenen Werte könnten also für eine durch Sexualhormone bedingte Steigerung der MAO-Aktivitäten sprechen.

Neben den Krebserkrankungen lagen bei den untersuchten Patienten Erkrankungen der Lunge, der Leber und der Nieren vor; 3 Patienten waren zuckerkrank.

Sowohl bei den Patienten mit Erkrankungen der Lunge (Fall 2,4,8,9) sowie bei denen mit Erkrankungen der Niere (Fall 10,11,13) und den Patienten mit Diabetes mellitus (Fall 1,5,11) ließen sich keine eindeutigen Gemeinsamkeiten bei den Ergebnissen feststellen.

Bei den beiden Patienten mit Leberzirrhose (Fall 1 und Fall 12) ergaben sich für die meisten Regionen MAO-Aktivitäten, die unter den Durchschnittswerten lagen. Besonders niedrig waren in beiden Fällen die Ergebnisse für die 3 Kernregionen. Dabei war jeweils die MAO-Aktivität im Nucleus caudatus deutlich höher als im Nucleus lentiformis und im Thalamus.

Ob hier ein Zusammenhang zwischen den Erkrankungen der Patienten und der MAO-Aktivität besteht, ist zunächst nicht zu klären.

d) Einfluß der medikamentösen Behandlung

Die untersuchten Versuchspersonen sind in den letzten Tagen vor ihrem Tod mit einer Anzahl verschiedener Medikamente behandelt worden.

So wurden bei mehreren Patienten jeweils angewendet: Medikamente gegen pulmonale Erkrankungen (Alupent, Euphyllin, Bisolvon), gegen Oedeme (Lasix, Aldactone), Myocardtherapeutica (Lanicor, Lanitop, Intensain, Isopstin, Novodigal, Strophantin), Analgetika (Butazolidin, Dolantin, Fortral, Polamidon), Antibiotika (Binotal, Bykomycin, Totocillin, Vibramycin), Corticosteroide (Decortin H, Solu Decortin H, Urbason), Psychopharmaka (Psyquil, Valium) und Vitaminpräparate.

Bei jeweils einem Patienten wurden folgende Medikamente appliziert: Aptin, Benemid, Bepanthen, Betnesol, Distramin, Dominal forte, Dusodril, Effortil, Eukradon, Fenistil, Liquemin, Mexaform, Myambutol, Neurosim, Primobolan, Ugurol.

Bisher ist ein Einfluß dieser Medikamente auf die MAO-Aktivität nicht bekannt. Eine Beantwortung der Frage, ob sie in unseren Fällen einen Einfluß auf die MAO-Aktivität im Gehirn ausgeübt haben, ist kaum möglich. Da die MAO-Aktivitäten in den gleichen Hirnregionen der 10 untersuchten Fälle nur eine geringe Schwankungsbreite aufwiesen, ist zu vermuten, daß die ermittelten MAO-Aktivitäten nicht oder wenn, dann nur gering, durch die applizierten Medikamente beeinflußt worden sind.

Die von FREICKMANN geäußerte Vermutung, daß die extrem hohe MAO-Aktivität in der Kleinhirnrinde, die er bei einem einzigen Patienten gefunden hatte, auf die Gabe von Dolantin zurückzuführen sei, ließ sich nicht bestätigen. Zwar wurden auch in den Fällen 8 und 10, wo sich extrem hohe Aktivitäten in der Kleinhirnrinde feststellen ließen, synthetische Opiate appliziert (jeweils einmal Dolantin und Fortral).

Doch bei einer Reihe anderer Fälle wurden ebenfalls synthetische Opiate verwendet, ohne daß hier vergleichbar hohe MAO-Aktivitäten in der Kleinhirnrinde zu messen waren.

Ein Einfluß von Corticosteroiden, mit denen 4 Patienten behandelt wurden, war unter den gegebenen Bedingungen nicht erkennbar.

e) Einfluß der Lagerungszeit der Leichen

Die Leichen wurden vor der Sektion bei einer Temperatur von $+4^{\circ}\text{C}$ im Kühlraum des Pathologischen Institutes aufbewahrt. Lagerung bei dieser Temperatur hatte in Tierversuchen einen deutlichen Rückgang der MAO-Aktivität zur Folge (SCHNEIDER u. OEPEN).

Auch FREICKMANN konnte unter diesen Bedingungen bei seinen Untersuchungen einen Rückgang der MAO-Aktivität um fast 50% innerhalb von 2 Tagen feststellen.

Bei den vorliegenden Untersuchungen waren zwischen Exitus und Sektion zwischen 16 und 42 Stunden vergangen. Extreme Aufbewahrungszeiten lagen bei Fall 5 und 6 vor. In beiden Fällen wurden 76-jährige, weibliche Patienten untersucht, bei denen jeweils ein Dickdarmkarzinom vorlag. Vergleicht man die ermittelten MAO-Aktivitäten der beiden Fälle miteinander, so stellt man fest, daß im Fall 6 mit der Lagerungszeit von 42 Stunden die Aktivitäten im Durchschnitt um 10% niedriger lagen als bei Fall 6 mit 16-stündiger Lagerung.

Auf Grund der Angaben von FREICKMANN ist zu vermuten, daß die MAO-Aktivität im Hirngewebe in den ersten Stunden nach dem Tod zunächst stark absinkt; nach einer gewissen Zeit scheint sie jedoch in geringerem Ausmaß zu schwinden. Das gilt aber nur, wenn das Gewebe nicht tiefgefroren wurde. Bei -14°C bleibt die MAO-Aktivität praktisch stabil.

C Vergleich der vorliegenden Untersuchungsergebnisse
mit Ergebnissen anderer Autoren

In einer von VOGEL et al. 1968 veröffentlichten Arbeit wurden im menschlichen Gehirn besonders hohe MAO-Aktivitäten im Hypothalamus, Nucleus caudatus und Substantia nigra gemessen, niedrige in der Rinde von Großhirn und Kleinhirn, in Pons und Thalamus.

Bei den von COLLINS et al. 1970 veröffentlichten Ergebnissen findet sich die höchste MAO-Aktivität im Hypothalamus, die nächst hohen in der Großhirnrinde, im Centrum semiovale und in den Basalganglien, während die niedrigsten Aktivitäten für Kleinhirnrinde und Pons ermittelt wurden.

Auf Grund der unterschiedlichen und nicht in jeder Hinsicht bewertbaren Methodik sind die aus der Literatur zitierten Ergebnisse mit den eigenen Befunden nur bedingt zu vergleichen.

Im Hinblick auf die extrem hohen Werte der Kleinhirnrinde in 2 eigenen Fällen interessiert, daß in beiden Arbeiten für die Kleinhirnrinde recht niedrige Aktivitäten angegeben wurden. Dies stimmt mit den Befunden überein, die auch für die meisten von uns untersuchten Gehirne erhoben wurden.

FREICKMANN führte 1972 Untersuchungen bei Herzinsuffizienz durch. Dabei wurden die MAO-Aktivitäten in den gleichen Hirnregionen wie in der vorliegenden Untersuchung bei Patienten vergleichbaren Alters mit der gleichen Methode bestimmt. Eine Gegenüberstellung der Ergebnisse beider Untersuchungen erfolgt in Abb. 18.

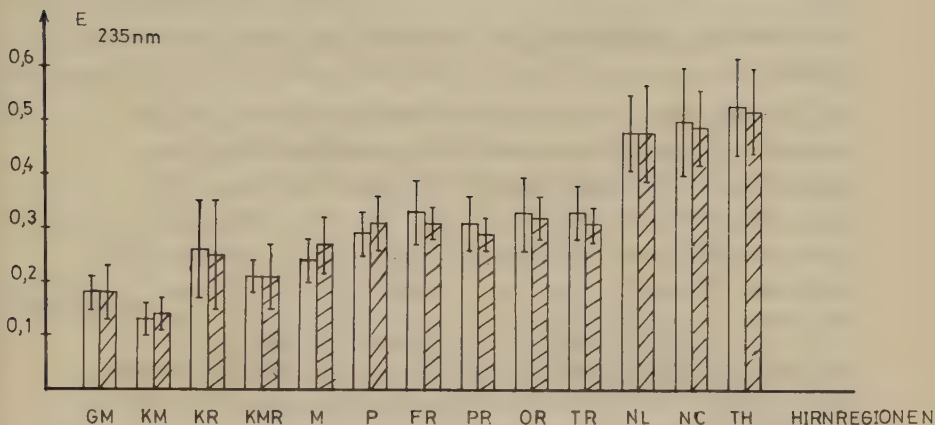


Abb. 18: Mittelwerte und Standardabweichungen der MAO-Aktivitäten bei:
 13 Patienten mit Herzinsuffizienz (leere Säule)
 10 Patienten mit Karzinomleiden (gestrichelte Säule)

Wie Abb. 18 zeigt, weisen die Mittelwerte, die sich für 13 untersuchte Hirnregionen in beiden Untersuchungen jeweils ergaben, ein hohes Maß an Übereinstimmung auf. Auch die Bereiche der Standardabweichungen stimmen sehr gut überein.

Man kann sicher sagen, daß zwischen den Aktivitäten, die in Gehirnen von Patienten mit Karzinomleiden ermittelt wurden, und denjenigen, die sich bei Patienten mit kardiovaskulären Störungen ergaben, keine grundsätzlichen Unterschiede festzustellen sind. Dies könnte daraufhindeuten, daß die in der vorliegenden Arbeit gefundenen Mittelwerte sich in den Normalbereichen der MAO-Aktivität bei Personen der untersuchten Altersgruppen bewegen.

V. Zusammenfassung

Es wurden bei 8 Frauen und 5 Männern in jeweils 13 Hirnregionen die MAO-Aktivitäten bestimmt.

Bei 10 der untersuchten Fälle handelte es sich um Patienten mit Karzinomleiden; bei einem Fall lag eine Lungenembolie in Verbindung mit einer Niereninsuffizienz und Diabetes mellitus vor, bei zwei anderen eine progrediente Leberzirrhose bzw. eine schwere Verbrennung. Bis auf einen Fall waren alle Patienten zwischen 56 und 76 Jahre alt.

Bei den Enzymbestimmungen konnten deutliche Unterschiede der MAO-Aktivitäten zwischen den verschiedenen Hirnregionen festgestellt werden.

Die niedrigsten Aktivitäten ergaben sich in allen Fällen für das Mark von Großhirn und Kleinhirn, während die höchsten Aktivitäten in den 3 untersuchten Kernregionen gefunden wurden, nämlich im Nucleus lentiformis, Nucleus caudatus und Thalamus.

Etwa in der Mitte zwischen diesen extremen Werten hielten sich die Aktivitäten für Medulla oblongata, Pons und die Rinde von Frontal-, Parietal-, Occipital- und Temporalhirn.

Für die Kleinhirnrinde lagen die Aktivitäten in den meisten Fällen nur wenig höher als im Kleinhirnmark. Bei 2 männlichen Patienten war die MAO-Aktivität in der Kleinhirnrinde so hoch wie in den Kernregionen des Großhirns der gleichen Fälle.

An Hand der 10 Fälle mit Krebserkrankungen wurde der Einfluß von Alter, Geschlecht, den verschiedenen Erkrankungen und Medikamenten und der Lagerungszeit der Leichen geprüft.

Die vorliegenden Ergebnisse scheinen Normalbereiche der MAO-Aktivitäten in den untersuchten Hirnregionen bei Menschen zwischen 57 und 76 Jahre anzuzeigen.

VI. Literaturverzeichnis

COLLINS, G.G.S., SANDLER, M., WILLIAMS, E.D., und
YOUDIM, M.B.H.:

Multiple Forms of Human brain Mitochondrial Monoamine Oxidase
Nature 225, 817-820 (1970)

FIEKAS, H.J.:

Dissertation (1973)

FREICKMANN, H.J.:

Über die Monoaminoxydase-Aktivität in verschiedenen Hirnregionen von Patienten mit Herzinsuffizienz.
Dissertation (1973)

HERZ, K.W.:

Der Einfluß von Sexual- und Steroidhormonen auf die MAO-Aktivität im Hundehirn.
Dissertation (1973)

KARLSON, P.:

Kurzes Lehrbuch der Biochemie
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1968)

KLAIBER, E.L., KOBAYASHI, Y., und BROVERMAN, D.M.:

Plasma monoamine oxidase activity in ovulating and amenorrhoeic women
Clin.Endocrinol.Metab. 33, 630-638 (1971)

KUHS, K.:

Abhängigkeit der Monoaminoxydase-Aktivität des Schweinegehirns von Steroidhormonen.
Diss., Marburg 1973

KUSCHINSKY, G. und LÜLLMANN, H.:

Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1972)

MAGATSU, T., YAMAMOTO, T. und HARADE, M.:

Purification and Properties of Human
Brain Mitochondrial Monoamine Oxydase
Enzymologia 32, 15-25 (1970)

OEPEN, H.:

Persönliche Mitteilungen (1973)

POPOV, N., RÖSLER, V., THIEMANN, CHR. und MATTHIES, H.:

Eine empfindliche Methode zur Bestimmung
der MAO-Aktivität im Gewebe durch Alde-
hydsemikarbazonmessung.
Acta biol.med.germ. 26, 239-245 (1971)

ROBINSON, D.S., DAVIS, J.M., NIES, A., RAVARIS, C.L. und
SYLVESTER, D.:

Relation of sex and aging to monoamine
oxidase activity of human brain, plasma
and platelets.
Arch.Gen.Psychiat. 24, 536-539 (1971)

SCHABER, C.:

Dissertation (1973)

SCHADE, H.:

Funktion des Nervensystems.
Gustav Fischer Verlag, Jena (1967)

SCHNEIDER, G.:

Persönliche Mitteilungen (1973)

SCHRÖDER, F.:

Kritische Untersuchungen über die Brauch-
barkeit der Methode von Popov und Mitar-
beitern zur Bestimmung der MAO-Aktivität
in Gewebehomogenaten.
Dissertation Marburg (1973)

SOBOTTA, J. und BECHER, H.:

Atlas der Anatomie des Menschen, Band III
Verlag Urban&Schwarzenberg

VOGEL, W.H., ORFEI, V. und CENTURY, B.:

Activities of enzymes involved in the formation and destruction of biogenic amines in various areas of human brain.

J.Pharm.Exp.Ther. 165, 196-203 (1968)

Zum Schluß möchte ich nicht vergessen, Herrn Professor Dr.med. H. Oepen für die Überlassung des Themas sowie für seine Unterstützung und sein stetes Interesse zu danken.

An dieser Stelle sei auch Herrn Professor Dr. W. Hort, dem Direktor des Pathologischen Institutes für die Bereitstellung der Gehirne gedankt.

Besonders danken möchte ich Herrn Dr. G. Schneider für seine Betreuung und Unterstützung bei der Durchführung der Versuche.

LEBENS LAUF

Ich wurde am 18. März 1949 in Tettau in Oberfranken als erster Sohn von Ruth und Kurt Fischer geboren. 1955 verzog ich mit meinen Eltern nach Schrobenuhausen in Oberbayern. Dort besuchte ich von 1955 bis 1959 die Volksschule und trat dann in das Gymnasium Schrobenuhausen ein. 1968 legte ich am Gymnasium Schrobenuhausen die Reifeprüfung ab.

Vom Wintersemester 1968/69 an war ich Studierender der Zahnheilkunde an der Philipps-Universität Marburg. Die zahnärztliche Prüfung bestand ich am 21.12.1973; meine Bestallung als Zahnarzt erhielt ich am 24.1.1974. Seit dem 4. März 1974 leiste ich bei der Bundeswehr als Stabsarzt der Reserve den Grundwehrdienst ab.

